

Tabletas con matriz polimérica emulsionada para emisión controlada de gases y procedimiento para su fabricación.

Objeto de la invención

5

Unas tabletas capaces de producir de manera controlada gases para su uso preferente en aparatos destinados a administración de medicamentos, sangre y derivados o sueros, de manera que el gas ejerce el control primario de la velocidad de liberación del suero o medicamento al paciente. Las tabletas se encuentran en una matriz que permite que la reacción entre un ácido y una base (o un substrato enzimático y un enzima), apropiadamente escogidos, se produzca de manera controlada, especialmente con una velocidad de evolución de gas constante durante la vida útil de empleo de la tableta.

10

La invención hace referencia a dispositivos médicos de administración de sustancias al paciente, así como a técnicas de emisión controlada de gases para uso en hogar o como fumigantes.

15

Estado de la técnica

Para fines hospitalarios es necesario obtener un método de liberación continua de medicamentos o suero o similares para su inyección continua (normalmente intravenosa) en el paciente. Dispositivos que permiten tal uso son conocidos, pero normalmente necesitan de dispositivos adicionales (por ejemplo, estructuras metálicas) que permitan la caída por gravedad de la solución a inyectar. Una forma de mejorar y disminuir el coste y número de dispositivos necesarios para una inyección continua de medicamentos es eliminar la necesidad de situar el gotero por encima del lugar de inyección. Esto permite que en situaciones extremas (p. ej., en accidentes de tráfico), en las que no es posible situar el gotero, que funciona por gravedad, por encima del paciente, se pueda administrar al paciente los medicamentos necesarios, sangre, etc. También es conocido el uso de bombas peristálticas con el mismo fin, que dependen de un suministro de energía, generalmente eléctrica.

20

25

Es conocida la técnica de ejercer una presión mediante la presencia de un gas en un receptáculo en donde se encuentra situado la solución a inyectar. La solución a inyectar puede encontrarse, como ejemplo no limitante, en una bolsa flexible (plástico) que se comprime con la presencia del gas o, según otro ejemplo no limitante, la solución se encuentra en un dispositivo de infusión con un émbolo, que es desplazado por la presencia del gas, imitando pues a una inyección manual con jeringuilla / émbolo.

30

Muchos de estos dispositivos, que emplean la presencia de un gas como forma de controlar la velocidad de inyección de soluciones a los pacientes, se basan en métodos electrolíticos, en los cuales, la presencia de una corriente eléctrica provoca una reacción en la que el gas es producido y transportado a un receptáculo en donde se encuentra la solución, empaquetada en un film plástico, a inyectar. Estos dispositivos pueden regularse electrónicamente, ajustando el voltaje para producir mayor o menor evolución de gas. El gran inconveniente de estos dispositivos es su elevado coste y la dependencia de una fuente de electricidad, y en el particular caso de funcionamiento de baterías, el agotamiento de la misma

35

40

2

produce una detención repentina del proceso de inyección, tanto en mecanismos por electrolisis como en bombas peristálticas; además de un elevado coste de los materiales de construcción de los mencionados goteros.

5 También es conocido el uso de tabletas consistentes en bicarbonato sódico o carbonato sódico, las cuales, al juntarse con un ácido -en el momento que el personal médico quiere iniciar la inyección- (por ejemplo, por rotura de un film plástico que separa el ácido de la tableta básica -iniciándose pues la reacción-), provocan la emisión -por reacción química- de CO₂. Otras reacciones químicas generadoras de gas también son posibles (óxido nítrico, óxido nitroso, hidrógeno, etc.), pero algunas no son convenientes
10 puesto que los gases generados o bien no son adecuados por su toxicidad, inflamabilidad, o bien los compuestos que los generan son caros.

Por otro lado, métodos tradicionales de desinfección o desinsectación de suelos destinados a cultivos agrícolas (también aplicables a desinsectación en naves industriales, por ejemplo) hacen uso de
15 gases letales que necesitan un gran control en su manejo. Un ejemplo típico en la desinfección y desinsectación de suelos agrícolas en pre-siembra es el uso de ácido cianhídrico o bromuro de metilo. La presente invención muestra un método mucho más seguro de aplicar estos compuestos extremadamente tóxicos, gracias al control de emisión de las tabletas y su forma "de baja toxicidad" antes de su empleo (los compuestos reactantes están encerrados en la tableta, preferentemente con vomitivos, y ofrecen
20 toxicidad disminuida en virtud de su encerramiento en la tableta -cuya ingestión se ve prevenida por vomitivos-, antes de que una solución provoque el inicio de las reacciones generadoras de gases tóxicos).

Las mencionadas tabletas existentes en el mercado, así como aquellas descritas en la literatura de patentes (p. ej. FR 27845832, EP 0669129, FR 2762213, WO 9811879) o científica adolecen todas ellas
25 de una marcada evolución de gas al comienzo de la reacción química entre el ácido y la base, decreciendo exponencialmente, o en el mejor de los casos linealmente con pendiente acusada, la cantidad de gas generado.

La presente invención constituye una notable mejora respecto al estado de la técnica en cuando
30 el solicitante ha desarrollado unas pastillas básicas (o ácidas, o conteniendo el ácido y la base en la misma tableta) que al reaccionar con un ácido (o base, o disgregante de la tableta) -o ácidas y básicas a la vez-, producen una evolución de gas constante, en términos químicos se podría hablar que la reacción de formación del gas es de orden 0, y su emisión se prolonga por un tiempo muy considerable, en comparación con el estado de la técnica.

35

Descripción detallada de la invención

Por motivos económicos y toxicológicos, los inventores han elegido como un modo preferente de realización [únicamente para una descripción de la invención de forma práctica] tabletas básicas (por
40 la presencia de carbonato sódico) y un ácido no tóxico como el ácido cítrico. La siguiente descripción se

acoge a este ejemplo en absoluto limitante, de forma que la comprensión de la invención se hace de forma práctica y sencilla y capaz de ser realizada por un técnico en la materia.

Las tabletas efervescentes se realizan de tal forma que el acceso del ácido cítrico al carbonato
5 sódico se produce de una forma controlada. Hasta la fecha, en el único control descrito y conocido al
menos por los autores, el contacto entre el ácido y la base se produce sin ningún tipo de protección física
o química, exceptuando el uso de films que separan la solución ácida de la tableta básica. Estas
membranas descritas no son capaces de regular el flujo del ácido en el interior del receptáculo en donde
10 se encuentran las tabletas básicas, o alternatively, el flujo del álcali que entra en contacto con tabletas
ácidas, o alternatively el flujo de agua que disuelve a las pastillas que contienen el ácido y la base, de
modo que, por causa de una mayor superficie de contacto al inicio de la reacción o mayor accesibilidad
para la unión del ácido y la base, al principio del proceso se produce una gran evolución de gas. Esta
evolución de gas en tabletas comerciales estudiadas por los inventores, se produce de manera
15 descontrolada, y en aquellas tabletas descritas (p. ej., FR 27845832, EP 0669129, FR 2762213, WO
9811879) en las que un polímero hidrófilo ejerce el control de la reacción mediante canales que abren
paso al agua, estos canales son rápidamente destruidos por las "explosiones" de burbujas de aire (CO_2).
Es cierto que en un comienzo sí que se ejerce un control mediante las invenciones mencionadas, pero en
ningún caso, según los experimentos realizados por los autores siguiendo las instrucciones presentes en
los citados documentos, se puede alcanzar un control regular de emisión de CO_2 por más de 1 hora (para
20 un tamaño de tableta y una cantidad emitida de CO_2 apropiada para ejercer suficiente presión para la
actuación del mecanismo de inyección). Es de notar que en ninguna de las mencionadas patentes se
describe el uso de estas pastillas para producir presión de CO_2 ; el uso de aquellas patentes está destinado
a efervescencia y de permanencia en el estómago. Este factor tiempo es crucial, pues, gracias a la
novedosa inclusión en este tipo de tabletas de una fase aceite, además en forma de emulsión integrada en
25 una matriz polimérica de naturaleza hidrófila. En ningún caso, la combinación de una emulsión con un
polímero hidrófilo pertenece al estado de la técnica. La existencia de aceite en la tableta no solo ejerce un
efecto fundamental en la difusión del líquido que provoca la reacción (sea alcalino, básico, neutro o
incluso solución enzimática, como veremos más adelante), sino que ejerce una barrera física contra las
microexplosiones de gas formado, protegiendo la estructura de la tableta (matriz) que controla la
30 reacción. Además, la existencia de la emulsión permite la inclusión de materiales de naturaleza líquida en
las tabletas (p. ej. emulsión agua en aceite, conteniendo el agua enzimas catalizadores de reacciones que
originan gas).

Los inventores presentan una forma de controlar el contacto físico de la base (o ácido) con el
35 ácido (o la base), por medio de un innovador método de encapsulación de la tableta básica o ácida por
medio de una emulsión que regula la difusión del ácido o base o compuesto neutro en la tableta, siendo
esta emulsión de naturaleza polimérica. Existen fundamentalmente tres combinaciones para que la
reacción ácido-base se produzca y tres para que una reacción enzimática ocurra

40	Tableta alcalina -----	Solución ácida
	Tableta ácida -----	Solución alcalina

4

Tableta alcalina + ácida -----	Solución neutra
Tableta enzimática -----	Solución con anabolito
Tableta con anabolito -----	Solución enzimática
Tableta con anabolito + enzimas ----	Solución disgregadora/solubiliz. de la tableta

5

En un modo de realización preferente de la invención, las tabletas efervescentes se realizan mediante la mezcla de carbonato sódico en una matriz emulsionada de un aceite en un polímero del tipo etilenglicol. La emulsión se realiza con ayuda de un dispersante (dispersante de polímeros en fracción de petróleo de elevado punto de ebullición) y un emulgente, elegido de manera no limitante, del tipo de los sorbitanos. Akofine R® (Karlshamms) y Atlox LP6® (Uniquema) son aditivos usados en la presente realización, de modo ilustrativo y no limitante.

En un primer paso los constituyentes de la emulsión se mezclan y se calientan a una temperatura apropiada que permita su fusión (preferiblemente entre 50 y 100 °C), en presencia de agitación con un politrón. Una vez la emulsión presenta un aspecto homogéneo, se añade carbonato sódico a la emulsión. El carbonato sódico se encuentra granulado en partículas muy finas, y debe estar perfectamente homogeneizado en cuestión de tamaño de gránulo. Es un factor de extrema importancia, puesto que el tamaño del gránulo de carbonato sódico influirá posteriormente de forma decisiva en la producción de CO₂ y su difusión. El carbonato sódico se encuentra a la misma temperatura que posee la emulsión, pudiendo ser conveniente elevar la temperatura de la mezcla de la emulsión (que consta de los mencionados polímeros hidroxilados -que actúan como fase "acuosa"-, de un dispersante y del aceite). Seguidamente se procede a una mezcla de todos los componentes (carbonato sódico con la emulsión), de una forma intensa, de modo que se asegura que se obtiene una dispersión sólida con la emulsión adsorbida en la superficie de carbonato sódico (o cualquier otro sólido en otras realizaciones preferentes) de forma homogénea. Una vez se considera que la mezcla está homogeneizada, se vierte la pasta semisólida, en mayor o menor grado de viscosidad, en unos moldes, que tras presión y enfriado, dan lugar a las tabletas de carbonato sódico embebido en una matriz polimérica emulsionada. La composición en peso de la tableta descrita es de carbonato sódico (48%)/etilenglicol 4000 (25%)/Akofine®(25%)/Atlox LP6®(1%)/ Span 65(1%)

Los inventores han descubierto que para obtener este tipo de emulsión con gran facilidad (no excluyendo otras formas de realización del proceso) la temperatura de fusión de los componentes de la tableta aceite-polímero hidrófilo, debe ser parecida aunque esto no es necesario.

La matriz polimérica recubre las partículas sólidas de carbonato sódico de tal forma que el ácido cítrico tarda en reaccionar con el carbonato sódico en virtud de la acción protectora hidrofóbica de la emulsión, o en particular del aceite, al mismo tiempo que existe un cierto número de canales hidrófilos (polímero no emulsionado), protegidos contra su destrucción por la acción protectora mecánica del aceite.

Dependiendo de las condiciones de producción los inventores han desarrollado tabletas que son capaces de proporcionar una emisión de CO₂ constante durante 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas y 48 horas. Las diferencias empleadas para alargar la vida útil de la tableta se basan en el contenido de base (o ácido en tal realización), grado de compactación de la tableta (incrementado con la duración de la tableta), cantidad de polímero hidrófilo (reducido con la

duración de la tableta), cantidad de aceite (aumentada con la duración de la tableta), existencia de varias capas de diversos grado de compresión y/o composición, aditivos, así como otras variaciones en especial, el pH de la solución que disgrega la tableta. Por ejemplo, se puede alargar la vida de una tableta alcalina simplemente disminuyendo la acidez de la solución ácida que reacciona (de pH=1 a pH= 6, por ejemplo)

Los componentes necesarios para producir el CO₂ no tienen porque ser ácido cítrico, ni carbonato sódico. Cualquier par de reactivos ácido-base que sean capaces de producir CO₂ son admisibles en el proceso descrito y entran en el espíritu de la invención. Aún más, cualquier tipo de reacción que produzca un gas es de aplicación, siempre que los fundamentos químicos de la reacción no difieran en extremo de los aquí descritos (también incluimos reacciones enzimáticas)

El polímero hidrófilo puede tener de acuerdo a nuestra investigación, una masa molecular de 100-500000 umas, preferiblemente de 1000-30000 umas, y más preferiblemente entre 1000-8000 umas.

La fase aceite puede comprender aceites vegetales naturales o modificados, aceites vegetales hidrogenados (obviamente, total o parcialmente), aceites minerales, siliconas, siliconas fluoradas, siliconas modificadas, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Las tabletas pueden contener aditivos:

(a) que previenen el deterioro de la misma, preferiblemente antimicrobianos, antioxidantes, bloqueadores o filtros de rayos UV.

(b) aromas que desprenden un olor característico junto con la evolución de gas al reaccionar dichas tabletas con un ácido o una base o al disgregarse en contacto con una solución

(c) secuestradores de ácidos o bases

(d) adsorbentes /secuestrantes de ácidos o bases, de naturaleza orgánica (preferentemente EDTA) o inorgánica (arcillas, sepiolitas, zeolitas) , incluyendo polímeros (preferentemente basados en restos de ácido cítrico o maleico integrados en el polímero en el caso de una tableta alcalina, preferentemente basados en sulfonatos, lignosulfonatos, en el caso de una tableta ácida)

(e) sales que aumentan la fuerza iónica de la solución en la que se disgrega la tableta

(f) aglomerantes o antiaglomerantes, dispersantes, estabilizantes.

(g) vomitivos

El balance hidrófilo-lipófilo del emulgente controlará de manera importante la formación de una emulsión agua en aceite (HLB de 1-7) o aceite en agua (7-18).

Los ácidos (o sus sales originarias) se escogen preferiblemente entre el grupo: cítrico, láctico, fosfórico, benzoico, málico, maleico, malónico, fumárico, acético, fórmico, propiónico, succínico; así como sales de estos ácidos; estando éstos ácidos (o sus mezclas) emulsionados-dispersados en el interior de la tableta.

Realización preferente de la invención

En un modo de realización preferente, se usan en un dispositivo médico del tipo gotero, en el cual se encuentra una solución acuosa de un ácido, preferiblemente cítrico al 30-37 % en agua (p/p), separada por medio de una lámina de plástico o plástico con aluminio, de una tableta alcalina (preferiblemente consistente en (a) aceite parcialmente hidrogenado vegetal (b) emulsionado con un polímero hidrófilo, muy preferiblemente de masa molecular entre 2000-6000 umas (c) un emulgente de

6

HLB 3-6 y (d) un álcali, preferiblemente carbonato de sodio); siendo la lámina rota por presión justo en el momento deseado de emplear el gotero; el gas CO₂ se libera entonces por reacción controlada ácido-base al entrar en contacto el ácido cítrico con los iones bicarbonato y carbonato, y pasa a una cámara en donde se encuentra la solución líquida inyectable que está envuelta en un plástico, preferiblemente suero salino, sueros con medicamentos, sangre o productos derivados de sangre, (envuelta en un plástico), creando así el CO₂ una presión sobre la envoltura de la solución inyectable que origina su flujo hacia el paciente, siendo esta presión el regulador primario de la velocidad de inyección de la solución inyectable.

En un modo preferente de realización, las tabletas se diseñan para la emisión controlada de O₂, caracterizadas porque comprenden una emulsión agua en aceite formada por:

- (a) al menos un emulgente
- (b) una solución de enzimas, preferiblemente peroxidasas
- (c) al menos un polímero hidrófilo
- (d) agua oxigenada
- (e) una fase aceite
- (f) opcionalmente aditivos;

dichas tabletas estando moldeadas en estado sólido a temperatura inferior a 50 °C y de aplicación en sistemas controlados de respiración tanto a nivel microbiano como animal o vegetal, así como en sistemas o procesos que necesiten un aporte continuo de O₂ de forma controlada (preferiblemente reacciones químicas, acuarios, cámaras de cultivo de microorganismos, etc.) y el procedimiento para la emisión controlada de O₂, se caracteriza porque las tabletas formadas según la reivindicación 21 entran en contacto con una solución que contiene enzimas del grupo de las peroxidasas, ésta solución produce O₂ al entrar en contacto los enzimas con el agua oxigenada que se encuentra en la tableta como fase dispersa, junto con el polímero hidrofílico, siendo la fase continua el aceite.

Las tabletas también pueden usarse para que un gas ayude la volatilización de aromas de uso en hogar, o bien para la producción de oxígeno enzimáticamente para limpieza de inodoros, baños, etc.

A las tabletas se les puede añadir un colorante, o un indicador de reacción (sea ácido-base o enzimática), con el objeto de que se observe la aparición de un color al iniciarse la reacción, opcionalmente, la intensidad del color varía conforme el desarrollo de la reacción.

Se entiende que el término "tableta" en la presente invención no implica ninguna forma geométrica en particular.

Breve descripción de las Figuras.

La Fig. 1 muestra la Emisión de CO₂ de tableta sellada (Tablet. 1) y tableta expuesta a la humedad (Tablet. 2).

La Fig. 2 muestra la influencia de la concentración de la fase aceite (p/p con respecto a la fase hidrófila) en la emisión de CO₂.

La Fig. 3 muestra la influencia del peso molecular del polímero de propilenglicol, en la emisión de CO₂.

La Fig. 4 muestra la influencia de la presencia de sales (CINa 0.01 N) que incrementa la fuerza iónica en la velocidad de emisión de CO₂.

La Fig. 5 muestra la disgregación sin rotura brusca de la estructura de la matriz de una tableta básica (conteniendo carbonatos de metales alcalinotérreos -Ca, Mg-, en contacto con un ácido (láctico) en 5 etapas, durante un periodo de 1 hora. Se trata de un microgránulo de una tableta, que en conjunto (la tableta al completo) permite emisión controlada de CO₂ durante 36 horas. Las gotas de gran tamaño consisten en gotas de la emulsión agua en aceite, mientras que las gotas diminutas corresponden al CO₂ liberado.

La Fig. 6 muestra la estructura microscópica de una tableta de acuerdo con la presente invención., en la que se distingue unas zonas blancas correspondiente a los cristales de carbonato sódico anhidro, y la matriz emulsionada consistente en polímero de polipropilenglicol 3000 umas en un aceite de silicona.

La Fig. 7 muestra una emulsión agua en aceite (antes de la mezcla con el resto de componentes de la matriz) en la cual se muestra un perfecto encerramiento en la emulsión de cristales de borneol, como terpeno odorizante para aplicación en hogar.

* Las medidas de evolución de CO₂ se han realizado por métodos gravimétricos (descenso del peso de una solución reaccionante en contacto con la tableta.

Ejemplos

Ejemplo 1. Fabricación de tabletas alcalinas para la emisión de CO₂

En este ejemplo se muestra un procedimiento para realizar tabletas conteniendo carbonato sódico con el objeto de producir -debido al contacto con una solución de ácido cítrico- CO₂, siendo este gas empleado para comprimir la bolsa conteniendo un medicamento en un dispositivo de gotero adaptado a este fin.

En un primer paso se forma una emulsión del polímero Trans-P2000 K[®] y los glicéridos vegetales hidrogenados Emuldan HV 40 Kosher[®]. Para ello, se mezclan, se calientan a 80 °C y en el momento que se tiene una solución en estado líquido-viscoso se añade el emulgente (Span 65). La emulsión se obtiene por agitación con Ultraturrax[®], durante 5 minutos (agua en aceite o aceite en agua, dependiendo de los emulgentes elegidos y fase hidrófila y aceite, así como proporción; en este caso obtenemos una emulsión aceite en agua). Los parámetros reológicos correspondientes a este punto son:

$$\eta(t = 1 \text{ Pa}) = 0.268 \text{ Pa}\cdot\text{s}$$

$$\eta(t = 10 \text{ Pa}) = 0,174 \text{ Pa}\cdot\text{s}$$

Se trata de una emulsión agua en aceite.

En este momento, antes de la mezcla con carbonato sódico, la emulsión formada tiene sus limitaciones en cuanto estabilidad. El solicitante ha descubierto que la emulsión permanece estable en el rango de temperaturas 65-100 °C. A 150°C comienza a producirse la ruptura de la emulsión. Además, el solicitante ha descubierto que si la emulsión se enfría lentamente y se vuelve a calentar, se produce la

ruptura de la emulsión con separación de fases. Sin embargo, si se enfría rápidamente la emulsión, más tarde, al calentar, la emulsión permanece estable.

En un siguiente paso, se mezcla -con la emulsión- carbonato sódico anhidro granulado [1:1, p/p] con un tamaño de partícula menor a 0,3 mm. Esta dispersión ocurre en caliente (a 65-100°), estando el carbonato sódico a 60 °C -aunque esto no es necesario, puede ayudar a evitar el hecho de un shock térmico que provoque una inversión de fases-. La mencionada mezcla ocasiona un recubrimiento por adsorción de las partículas de carbonato sódico con películas de la emulsión, también ocurriendo que algunas partículas de carbonato sódico no están encerradas en la emulsión, sino que están "libres" pero separadas entre ellas por huecos en donde se encuentra la emulsión. Es por tanto una mezcla heterogénea, en la cual, el carbonato sódico se encuentra físicamente protegido frente ataques agresivos (rápidos) de ácidos. En este respecto los inventores han descubierto que cuando se emplean polímeros que no resisten los ácidos, la reacción del ácido con el carbonato sódico ocurre de manera descontrolada (es decir, no constante).

Finalmente, estando aún en caliente la emulsión-dispersión de carbonato sódico, la pasta formada es moldeada en forma de tabletas gracias a unos moldes dispuestos para tal fin, de forma cilíndrica aplanada (radio = 3 cm, altura = 3 cm). Los moldes contienen multitud de cavidades (con la forma de la tableta deseada) en donde se introduce la pasta (emulsión-dispersión) y se compacta ligeramente por presión.

Una vez se enfría la tableta, ésta queda en forma completamente sólida, sin disgregación alguna en presencia de aire, luz, o incluso a humedad relativa del 95% durante al menos 5 días.

La tableta así producida se puede usar en cualquier modelo de utilidad referente a dispositivos médicos, para ser la fuente básica del CO₂. Si la tableta se mezcla o se deja caer en una solución de ácido cítrico al 36% [10 mL de ácido cítrico por gramo de tableta] -forma de ácido y ácidos elegidos en una realización de la invención-, ésta comenzará a producir efervescencia, es decir, CO₂, y gracias a la innovadora forma desarrollada tras muchas pruebas de selección de tipo de aceites y polímeros hidrófilos y formas de emulsificación y concentraciones, este CO₂ se libera de una forma continua y a una velocidad constante durante 6 horas, mejorando los dispositivos de liberación de CO₂ basados en tabletas descritos hasta la fecha.

Ejemplo 2. Influencia de la humedad en la velocidad de emisión de CO₂ de una tableta alcalina.

En el siguiente ejemplo, comparamos la emisión de CO₂ de una tableta fabricada de acuerdo con el ejemplo 1, con bicarbonato de sodio como álcali, la cual ha sido preparada, empaquetada en un vial de plástico, sellada con papel de aluminio plastificado y mantenida a 19 °C, frente a una tableta que ha sido expuesta al aire con una humedad del 60% a durante 4 días a 19 °C.

Podemos ver en la Fig. 1 como la humectación de la tableta antes de su uso hace que la emisión de CO₂ sea superior a la tableta de referencia (sin contacto con humedad atmosférica), siendo la velocidad de emisión en el primer caso demasiado elevada y no apropiada para una emisión prolongada de CO₂ durante más de 24 horas (por extrapolación).

Ejemplo 3. Influencia de la cantidad de fase aceite en la velocidad de emisión de CO₂ de una tableta alcalina.

En el siguiente ejemplo, usamos una tableta fabricada con Praestol® como polímero, Promine® HV como emulgente y aceite esencial de romero como fase aceite, para proporcionar un olor agradable en el lugar de emisión del CO₂. La base está compuesta de carbonato de magnesio (3MgCO₃·Mg(OH)₂·3H₂O) y el proceso ha sido realizado a 140 °C. Comparamos la emisión de CO₂ dependiendo del porcentaje de aceite esencial de romero en la tableta.

En la Fig. 2 queda evidente la influencia del porcentaje de aceite en la velocidad de emisión. Observamos una velocidad de emisión óptima a una concentración de fase aceite del 50% (para ésta formulación en concreto). Otros experimentos realizados con diversas fases aceite y polímeros hidrófilos muestran un comportamiento similar (no mostrados).

Ejemplo 4. Influencia del peso molecular del polímero en la velocidad de emisión de CO₂ de una tableta ácida.

En el siguiente ejemplo, usamos ácido benzoico incorporado en una tableta que posee aceite de silicona como fase aceite, y polipropilenglicol 2000 ó 5000 como polímero, así como Aldo® como emulgente. La solución básica con la cual se hace reaccionar es KOH 0,05 M.

En la Fig. 3 vemos que al incrementar el peso molecular del propilenglicol (5000 umas) la emisión es más adecuada. Los inventores han comprobado que este comportamiento no es siempre igual, y en algunas ocasiones, un polímero de menor peso molecular tiene una velocidad de emisión de CO₂ más apropiada o mayor; los inventores han realizados experimentos satisfactorios con polímeros de entre 100 umas y 500000 umas (no mostrados), sin embargo las mejores condiciones se obtienen en el rango de 1000-30000 umas y más preferiblemente entre 1000-7000 umas.

Ejemplo 5. Influencia de la presencia de sales en la emisión de CO₂.

En la Fig. 4 vemos la influencia de la presencia -en la solución de ácido láctico (10% v/v) usada para provocar la reacción con una tableta que contiene carbonato de bario- de cloruro potásico (1 g/ 500 mL de ácido láctico) en la emisión de CO₂. El emulgente que rodea las partículas de carbonato de bario actúa como una membrana semipermeable a través de la cual el agua puede pasar, pero los iones no pueden moverse.

Ejemplo 6. Tabletas mixtas conteniendo ácido y base.

En un modo de realización preferente de la invención, a la emulsión primaria del tipo descrita en el primer ejemplo, se le añade un ácido orgánico granulado -ácido oxálico- granulado y una base orgánica granulada -carbonato de bario-. El único riesgo en este proceso es que la base y el ácido, antes de ser recubiertos por la emulsión o emulsionados-dispersados lleguen a reaccionar, puesto que durante el

proceso de mezcla con la emulsión están en contacto (pero en estado sólido). Para ello, una medida perfectamente apropiada es trabajar con bases y álcalis anhidras y en una habitación con un deshumidificador para mantener apropiadamente baja la humedad (recomendado por debajo del 30%).

5 La tableta realizada puede ser disuelta por una solución de agua pura (sin otros componentes fundamentales) o incluso por soluciones en agua de alcoholes a distintas concentraciones.

Hemos descrito un proceso general para la producción de las deseadas tabletas de carbonato sódico, en el cual se encuentran diversas mejoras e innovaciones con respecto al estado de la técnica:

10 1.- Se consigue una velocidad de emisión de CO_2 constante y sin picos arbitrarios de emisión de CO_2 (ver Fig. 1, 2, 3 y 4).

2.- Para el proceso de fabricación de tabletas productoras de CO_2 , es muy recomendable que los compuestos alcalinos sean anhidros, puesto que los inventores demuestran aquí por primera vez la importancia del factor humedad previa la fabricación de las tabletas.

15 3.- Los inventores demuestran que cuando las partículas del compuesto alcalino tienen un tamaño superior al deseado (entre 0.01 y 2 mm de diámetro) la reacción ácido-base transcurre irregularmente. Un experto en la materia podría considerar que esta circunstancia es previsible, sin embargo, solamente mediante la experimentación realizada por los inventores es posible determinar este punto, puesto que se trata de una matriz emulsionada compleja y el tamaño de partícula podría haber
20 indicado. Obviamente dentro del espíritu de la invención, partículas de mayor tamaño pueden ser empleadas, pero preferentemente elegimos el rango 0.01 - 0.5 mm.

4.- El proceso de compactación de la cápsula, a diferencia de la mayoría de tabletas descritas para la producción de CO_2 (sobre todo los medicamentos en fórmulas efervescentes), se simplifica industrialmente, gracias a la compactación de la tableta por la naturaleza polimérica de la matriz, no
25 necesitando pues, maquinaria que ejerza gran presión sobre las tabletas -industrialmente muy caras- para su correcta compactación y longevidad.

5.- Las tabletas no dejan residuos tóxicos ni persistentes, a diferencia de tabletas que emplean métodos de compactación con polímeros muy persistentes o con presencia de halógenos.

30 6.- Los inventores han desarrollado un sistema de retardo de la reacción ácido-base (en el siguiente ejemplo hablamos de tableta alcalina)- mediante una técnica completamente novedosa. Para un experto en la materia, es obvio que recubriendo con un aceite (vegetal o mineral) los gránulos del compuesto alcalino, la reacción con el ácido se retarda mediante difusión controlada. No obstante, no es obvio que ese retardo sea controlado, y por ejemplo, podría ocurrir que una vez abierto un acceso del ácido hacia la base la reacción fuera especialmente agresiva; o por contra, que el ácido no pudiera acceder
35 nunca al compuesto alcalino. La novedad de la presente invención estriba en el uso de una emulsión no común, compuesta por una fase aceite y una fase hidrófila -pero no acuosa, como es usual-, para proporcionar una barrera a los gránulos del álcali, pero con la especial característica de que la barrera es compuesta por un polímero que permite una penetración retardada del ácido, mientras que la fase aceite actúa como una barrera constante durante todo el proceso sin que se produzcan explosiones de gas dentro
40 de una fase aceite (CO_2 formado que por presión destruya incontroladamente la tableta), provisto que esta

fase aceite esta en contacto con un polímero que permite el paso de CO₂. Es muy usual el recubrimiento de compuestos activos, para su uso en medicina, agroquímica, etc. con polímeros que se degradan con el tiempo o con la humedad, sin embargo, el solicitante desconoce en absoluto cualquier publicación o patente en la que el proceso físico-químico sea regulado por una emulsión polimérica con material sólido dispersado en ella, en particular, para la regulación de emisión de gases.

7.- Los inventores han desarrollado otros conceptos aplicables a éste tipo de pastillas productoras de CO₂, como aumentar la fuerza iónica de la solución en la que la pastilla se disgrega, actuando pues, adicionalmente al proceso novedoso descrito en el apartado anterior, un factor de control nunca descrito en combinación con una estructura de emulsión polimérica con sólidos dispersos.

8.- Los inventores describen el uso de tabletas mixtas ácido-base que reaccionan sólo ante la presencia de agua (no presente en el estado de la técnica) o en soluciones alcohólicas, preferentemente de etanol o isopropanol -por su inocuidad relativa-, con la particularidad respecto al estado previo de la técnica de que existe una emulsión que ejerce una gran influencia sobre la regularidad de reacción.

9.- Las tabletas descritas en la presente invención, a diferencia de la práctica totalidad de aquellas existentes en el estado de la técnica, no dependen ni siquiera tienen por objeto el uso del polímero hidrófilo para una gelificación que mejore la velocidad de emisión del gas. Esto es evidente de las Figuras 6, 7, 8 y 9.

Existen multitud de variantes dentro del objeto de la presente patente. Describiremos algunas de ellas de modo no limitante.

- Las tabletas pueden adquirir una forma geométrica tal que la superficie de contacto con la solución ácida permanezca constante el mayor tiempo posible aunque se vaya consumiendo la tableta (por ejemplo, mediante figuras geométricas tales como toros, toros con superficie interior y/o exterior de coseno hiperbólico, etc.), de forma que el factor "superficie de contacto de reacción" sea eliminado de las variables de reacción.

- Las tabletas pueden tener varias capas con diversos niveles de compactación o cantidad de polímero, con el objeto de tener una emisión durante muy largo tiempo, o bien, acelerar o desacelerar el proceso acorde con las necesidades de emisión de CO₂ durante la vida de la tableta que se consume. En concreto, se podría realizar una tableta cilíndrica con tres capas, con una capa superior e inferior compactada más firmemente que la capa intermedia. Tabletillas con tres capas están descritas en FR 2784583, pero en la mencionada patente no existe ninguna emulsión reguladora de la reacción, y tres capas es, en esta invención, un ejemplo de multitud de diferentes formulaciones. El ataque del ácido será más lento al principio, pero si se trata de un cilindro, la superficie a atacar es mayor, y mediante estrategias de este tipo podemos controlar la velocidad de emisión. En otra realización, las tabletas, por ejemplo en forma esférica, podrían tener un núcleo con una compactación o/y mayor presencia de fase oleosa para retardar el final de la tableta.

- Las tabletas pueden estar formadas de muchos compuestos, orgánicos o inorgánicos, tales que sean capaces de producir gases, así como las tabletas pueden estar formadas de compuestos alcalinos o ácidos que sean sólidos a temperatura ambiente o de uso de las tabletas. En una realización de la

invención, cristales de ácido tartárico son emulsionados-dispersados en tabletas de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.

5 - La emulsión primaria puede ser tanto de aceite en agua como de agua en aceite, y también se puede controlar la cantidad de espacios rellenos con aire en la tableta formulada mediante velocidad y modo de agitación al realizar la emulsión primaria (incorporación de aire en la emulsión), así como en la presión final efectuada en el moldeado de la tableta.

- Las tabletas pueden estar formadas de mezclas de diferentes bases o alternativamente diferentes ácidos.

10 - Asimismo, las tabletas pueden contener al mismo tiempo ácidos y bases separados físicamente, y que la reacción productora de gas sea provocada por una solución que disuelva-disgregue la tableta, y disuelva controladamente al mismo tiempo los ácidos y las bases de la tableta, entrando entonces en contacto y produciéndose entonces la reacción ácido-base generadora de gas.

15 - Los gases producidos en cada tipo de pareja tableta-solución, pueden ser diversos, como producción de CO_2 y SH_2 al mismo tiempo. En el último caso, las tabletas pueden ser usadas con propósitos de ocasionar un olor pungente apropiado por ejemplo en dispositivos de alarma (un dispositivo de alarma provoca el comienzo de la reacción ácido-base con desarrollo de anhídrido sulfúrico o sulfuroso, que sirve de alarma olfativa, especialmente apropiada para sordos o invidentes), en artículos de broma, etc. No es objeto de esta patente un dispositivo completo para su uso como alarma basado en las tabletas descritas, pero sí entra en el objeto de la patente el uso de las tabletas descritas y la reacción ácido

20 base como mecanismo de alarma olfativa.

- Los ácidos o las bases empleadas no tienen porqué ser necesariamente sólidos, pudiendo ser líquidos a temperatura ambiente o sólidos a la temperatura de la preparación de la tableta y líquidos a temperatura ambiente.

25 - Asimismo, las tabletas pueden contener polímeros que secuestren temporalmente alternativamente al ácido o al álcali, como medida reguladora de la velocidad de reacción.

- También se pueden añadir secuestrantes a las tabletas (p. ej., EDTA) de forma que en un principio el ácido o base (o mezcla de ácidos o álcalis) se encuentren totalmente o parcialmente secuestrados, de forma que se regula así también la velocidad de reacción (esta realización preferente de la invención es más apropiada cuando se trata de tabletas de ácidos o álcalis líquidos a temperatura

30 ambiente, pero no necesariamente sólo aplicable para esta circunstancia, pues cuando el ácido o el álcali es sólido y es disuelto por la solución reaccionante, puede ser secuestrado o quelado temporalmente, total o parcialmente con respecto a la cantidad total de álcali o ácido presente.

- Es posible también incorporar gases disueltos (p. ej. metilmercaptano) en la emulsión o ácido o álcali líquido, para su posterior emisión cuando la tableta se disgrega.

35 - La fase aceite puede contener aditivos que eviten su deterioro microbiano o rancidez.

- Tanto el polímero como la fase aceite, como el emulgente, como cualquier aditivo, pueden ser mezclas, como por ejemplo, una mezcla 1:1 de polipropilenglicol y polietilenglicol como polímero.

Muchas otras variantes de la presente invención son posibles, y caen dentro del objeto de la invención en tanto las tabletas estén formadas por una matriz basada en una emulsión de aceite y una fase

13

hidrofílica de naturaleza polimérica, la cual ante el contacto de una solución apropiada, ocasiona o es parte esencial, de una reacción ácido-base generadora, o enzimática, de uno o varios gases.

REIVINDICACIONES

- 1.- Tabletas para la emisión controlada de al menos un gas, caracterizadas porque comprenden una emulsión-dispersión formada por:
- 5 - un ácido o un álcali (o ambos), libre o en forma de sal o quelato, en estado sólido o líquido dispersado en
- una emulsión agua en aceite o aceite en agua conteniendo:
- (a) al menos un emulgente
- (b) al menos un polímero hidrófilo
- 10 (c) una fase aceite
- (d) opcionalmente aditivos;
- dichas tabletas siendo sólidas a temperatura inferior a 50 °C.
- 2.- Proceso de fabricación de tableta para emisión controlada de al menos un gas, caracterizada porque en
- 15 un primer paso, se forma una emulsión de una fase aceite en un polímero hidrófilo, gracias a un emulgente apropiado, en caliente y bajo agitación, y en un segundo paso se adiciona alternativamente un ácido o un álcali o una mezcla de álcali y ácido, que es mezclado, bajo agitación en caliente, hasta obtener un líquido viscoso con un apropiado nivel de homogeneidad; la emulsión-dispersión así formada se enfría dándole al mismo tiempo la forma deseada por medio de moldeado; finalmente la tableta se
- 20 consigue en estado sólido y estable frente a disgregación no intencionada.
- 3.- Tabletas para la emisión controlada de al menos un gas de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizadas porque el estado sólido se alcanza fundamentalmente por descenso de temperatura tras la formación de la pasta en caliente que constituye esencialmente la tableta, y no por presión, siendo
- 25 necesaria cierta presión ligera únicamente para el moldeado.
- 4.- Tableta consistente en una emulsión-dispersión para la emisión controlada de gas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el polímero hidrófilo tiene una masa molecular de 100-500000 umas, preferiblemente de 1000-30000 umas, y más
- 30 preferiblemente entre 1000-8000 umas.
- 5.- Tableta consistente en una emulsión-dispersión para la emisión controlada de gas, de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la fase aceite comprende compuestos elegidos entre el grupo de: aceites vegetales naturales o modificados, aceites
- 35 vegetales hidrogenados, aceites minerales, siliconas, siliconas fluoradas, siliconas modificadas, o mezclas de los mismos en cualquier proporción.
- 6.- Tableta consistente en una emulsión-dispersión para la emisión controlada de gas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la fase aceite o
- 40 la fase hidrófila o en ambas, contiene aditivos:

15

- (a) que previenen el deterioro de la misma, preferiblemente antimicrobianos, antioxidantes, bloqueadores o filtros de rayos UV.
- (b) odorizantes aromas que desprenden un olor característico junto con la evolución de gas al reaccionan dichas tabletas con un ácido o una base-
- 5 (c) secuestradores de ácidos o bases
- (d) adsorbentes / secuestrantes de ácidos o bases, de naturaleza orgánica (preferentemente EDTA, complejos proteínicos) o inorgánica (arcillas, sepiolitas, zeolitas), incluyendo polímeros (preferentemente basados en restos de ácido cítrico o maleico integrados en el polímero en el caso de una tableta alcalina, preferentemente basados en sulfonatos, lignosulfonatos, en el caso
- 10 de una tableta ácida)
- (e) sales que aumentan la fuerza iónica de la solución en la que se disgrega la tableta
- (f) aglomerantes o antiaglomerantes, dispersantes, estabilizantes.
- 7.- Tableta consistente en una emulsión(agua en aceite)-dispersión para la emisión controlada de gas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el emulgente o mezcla de emulgentes posee un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de 1-7
- 15 8.- Tableta consistente en una emulsión(aceite en agua)-dispersión para la emisión controlada de gas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el emulgente o mezcla de emulgentes posee un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de 7-18.
- 20 9.- Tableta consistente en una emulsión-dispersión para la emisión controlada de gas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la fase hidrófila es elegida entre el grupo de polímeros del grupo de polialquilenglicoles, opcionalmente derivatizados.
- 25 10.- Tableta de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque el gas originado es, al menos, CO₂.
- 30 11.- Tableta de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el gas proviene de un carbonato o hidrógenocarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo (o sus mezclas) emulsionado-dispersado en el interior de la mencionada tableta, liberándose el gas CO₂ por reacción de cualquier ácido en presencia de la tableta.
- 35 12.- Tableta de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque los ácidos se escogen preferiblemente entre el grupo: cítrico, láctico, fosfórico, benzoico, málico, maleico, malónico, fumárico, acético, fórmico, propiónico, succínico; así como sales de estos ácidos; estando éstos ácidos (o sus mezclas) emulsionados-dispersados en el interior de la tableta.

16

- 13.- Proceso de producción de CO₂ de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los ácidos de preferencia nombrados en la reivindicación 12 se encuentran en una solución que reacciona con una tableta alcalina.
- 5 14.- Proceso de producción de CO₂ de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las bases de preferencia nombrados en la reivindicación 11 se encuentran en una solución que reacciona con una tableta ácida.
- 10 15.- Proceso de producción de CO₂ de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la misma tableta se encuentran emulsionados-dispersados tanto el (los) ácido(s) como el (los) álcali(s), produciéndose la mezcla y por tanto la reacción liberadora de gas, al disgregarse la tableta en un medio que permita la reacción entre el (los) ácido(s) con el (los) álcali(s).
- 15 16.- Tabletas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que su uso es en un dispositivo médico del tipo gotero, en el cual se encuentra una solución acuosa de un ácido, preferiblemente cítrico al 30-37 % en agua (p/p), separada por medio de una lámina de plástico o plástico con aluminio, de una tableta alcalina (preferiblemente consistente en (a) aceite parcialmente hidrogenado vegetal (b) emulsionado con un polímero hidrófilo, muy preferiblemente de masa molecular entre 2000-8000 umas (c) un emulgente de HLB 3-6 y (d) un álcali, preferiblemente carbonato de sodio); siendo la lámina rota por presión justo en el momento deseado de emplear el gotero; el gas CO₂ se libera entonces por reacción controlada ácido-base al entrar en contacto el ácido cítrico con los iones bicarbonato y carbonato, y pasa a una cámara en donde se encuentra la solución líquida inyectable que está envuelta en un plástico, preferiblemente suero salino, sueros con medicamentos, 20 sangre o productos derivados de sangre, (envuelta en un plástico), creando así el CO₂ una presión sobre la envoltura de la solución inyectable que origina su flujo hacia el paciente, siendo esta presión el regulador primario de la velocidad de inyección de la solución inyectable.
- 25 17.- El uso de tabletas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque se consigue una emisión controlada de olor pungente (por liberación de un gas pungente como compuestos sulfurosos o amoniacales o mercaptanos -o sus mezclas-, más preferiblemente SH₂) en un dispositivo de alarma odorífera, en el cual, el factor que ocasiona el disparo del estado de alarma, ocasiona a su vez que una tableta ácida o básica se ponga en contacto con una solución básica o ácida, respectivamente.
- 30 18.- El uso de tabletas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores, en agricultura, para la desinfección de suelos o lugares de cultivo en general, por liberación de gases desinfectantes y/o desinsectantes usados tradicionalmente o presentes en el estado de la técnica, preferiblemente ácido cianhídrico.
- 35 40

19.- Tabletas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque contiene como aditivo un producto vomitivo para que en caso de ingestión voluntaria o involuntaria de las mismas, sean vomitadas reduciendo enormemente su toxicidad por ingestión.

5

20.- Tabletas de acuerdo con cualquier combinación adecuada de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque su principal uso es como agentes aromáticos en el baño / ducha (al ser disueltas en agua) o en dispositivos de aromas de hogar, por disgregación de las mismas en contacto con agua a un pH habitual del agua para baño u hogar; preferiblemente siendo los aromas elegidos entre el grupo de: timol, borneol, anetol, limoneno, pineno, y terpenos en general.

10

21.- Tabletas para la emisión controlada de O₂, caracterizadas porque comprenden una emulsión agua en aceite formada por:

15

- (a) al menos un emulgente
- (b) al menos un polímero hidrófilo
- (c) agua oxigenada
- (d) una fase aceite
- (e) opcionalmente aditivos;

20

dichas tabletas estando moldeadas en estado sólido a temperatura inferior a 40 °C y de aplicación en sistemas controlados de respiración tanto a nivel microbiano como animal o vegetal, así como en sistemas o procesos que necesiten un aporte continuo de O₂ de forma controlada (preferiblemente reacciones químicas, acuarios, cámaras de cultivo de microorganismos, etc.)

25

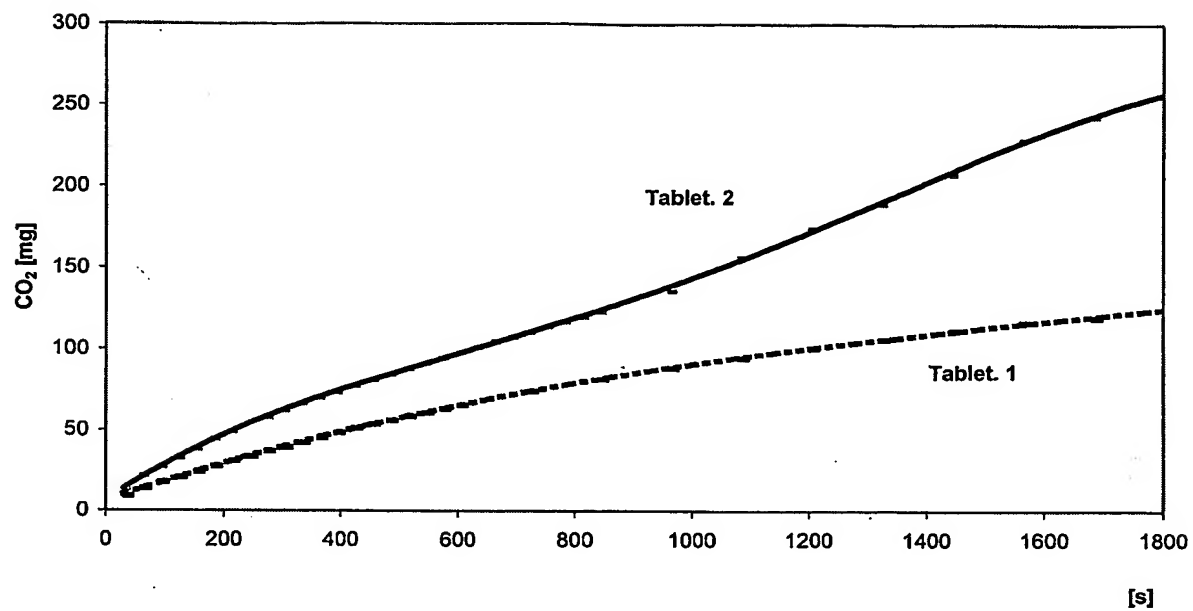
22.- Procedimiento para la emisión controlada de O₂, caracterizado porque las tabletas formadas según la reivindicación 21 entran en contacto con una solución que contiene enzimas del grupo de las peroxidasas, ésta solución produce O₂ al entrar en contacto los enzimas con el agua oxigenada que se encuentra en la tableta como fase dispersa, junto con el polímero hidrofílico, siendo la fase continua el aceite.

30

23.- Tabletas de acuerdo con cualquier combinación posible de las reivindicaciones anteriores en las que se añade un colorante, o un indicador de reacción (sea ácido-base o enzimática), con el objeto de que se observe la aparición de un color al iniciarse la reacción, opcionalmente, la intensidad del color varía conforme el desarrollo de la reacción.

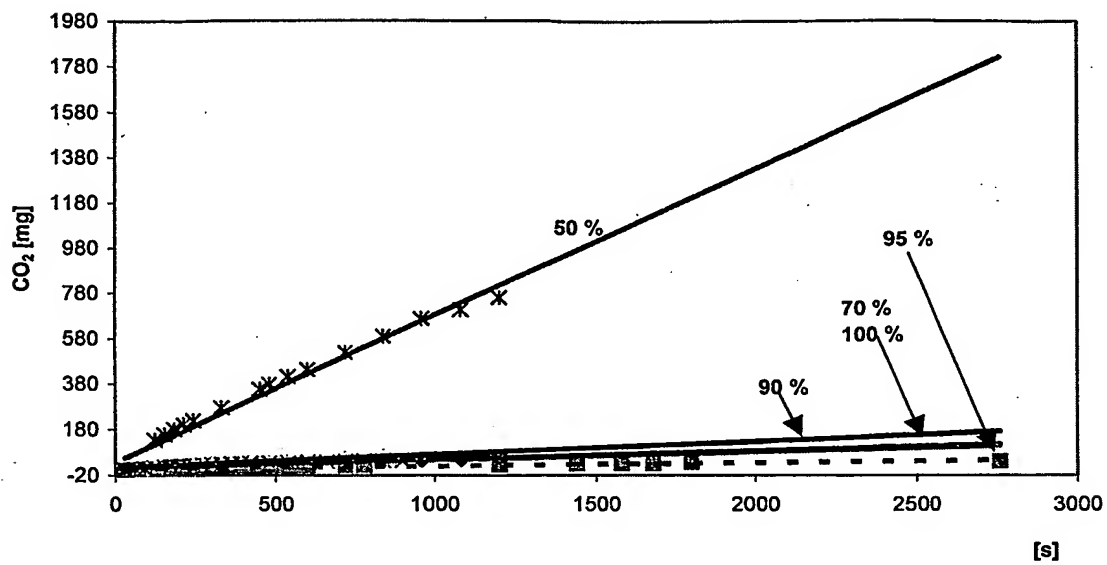
1/7

Fig. 1.



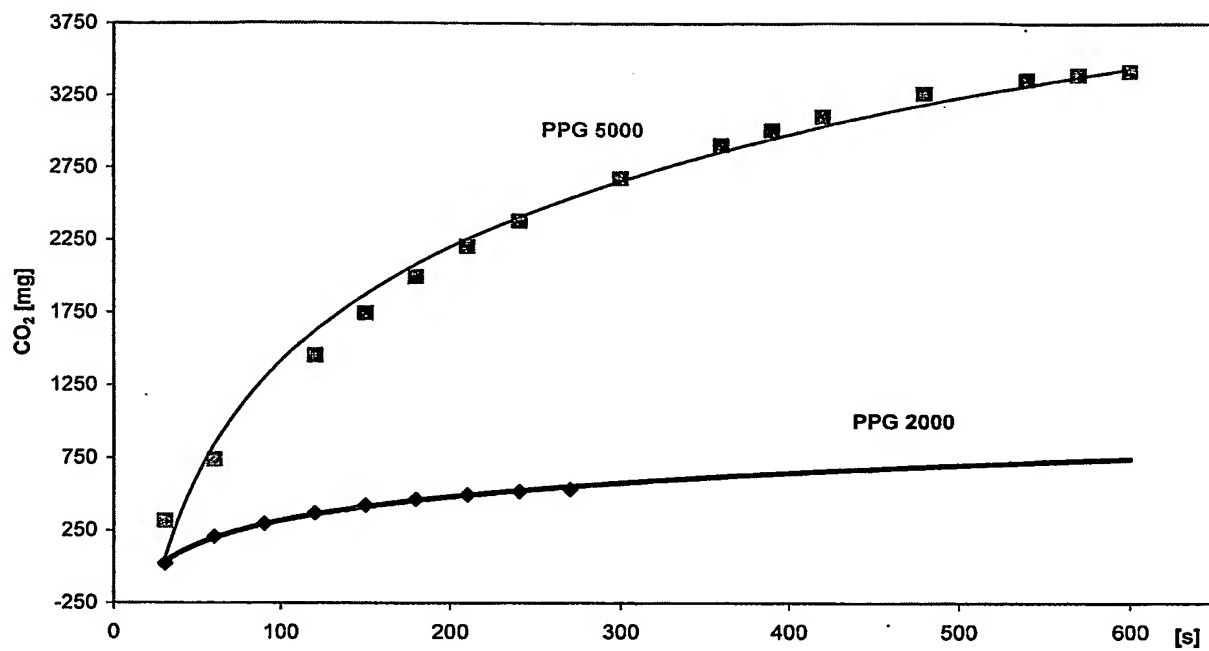
2/7

Fig. 2.



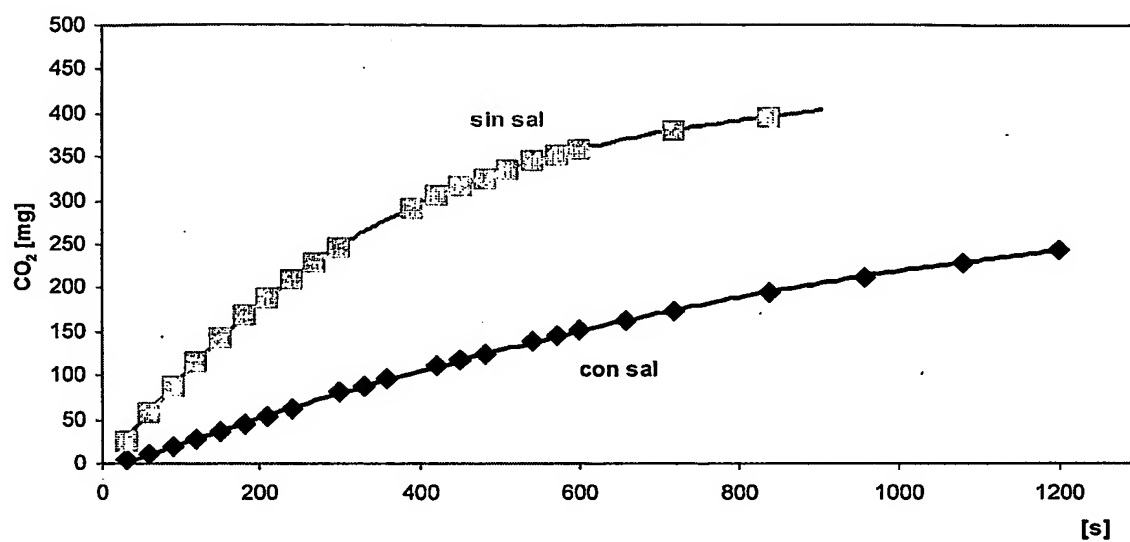
3/7

Fig. 3.



4/7

Fig. 4.

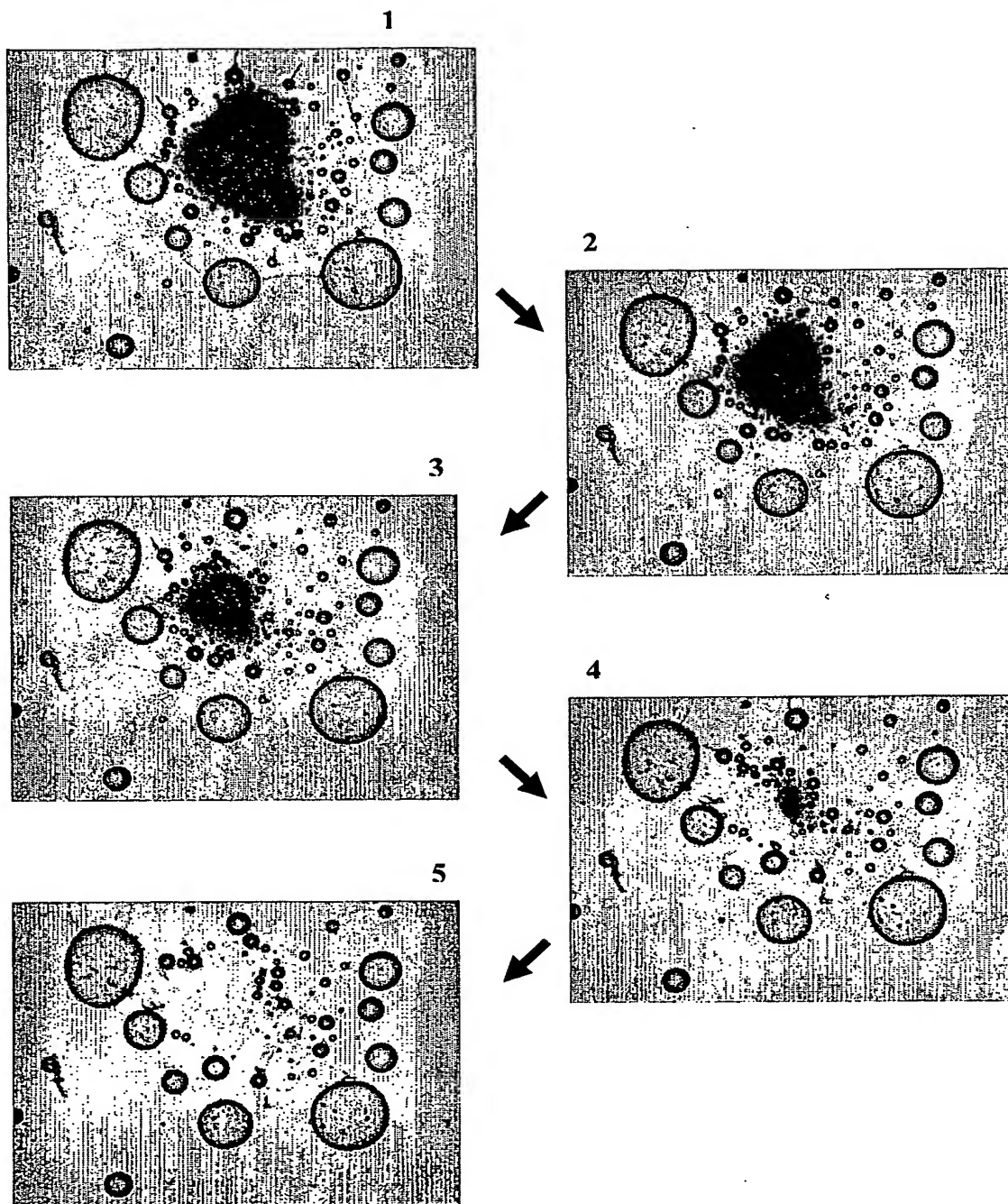


40

45

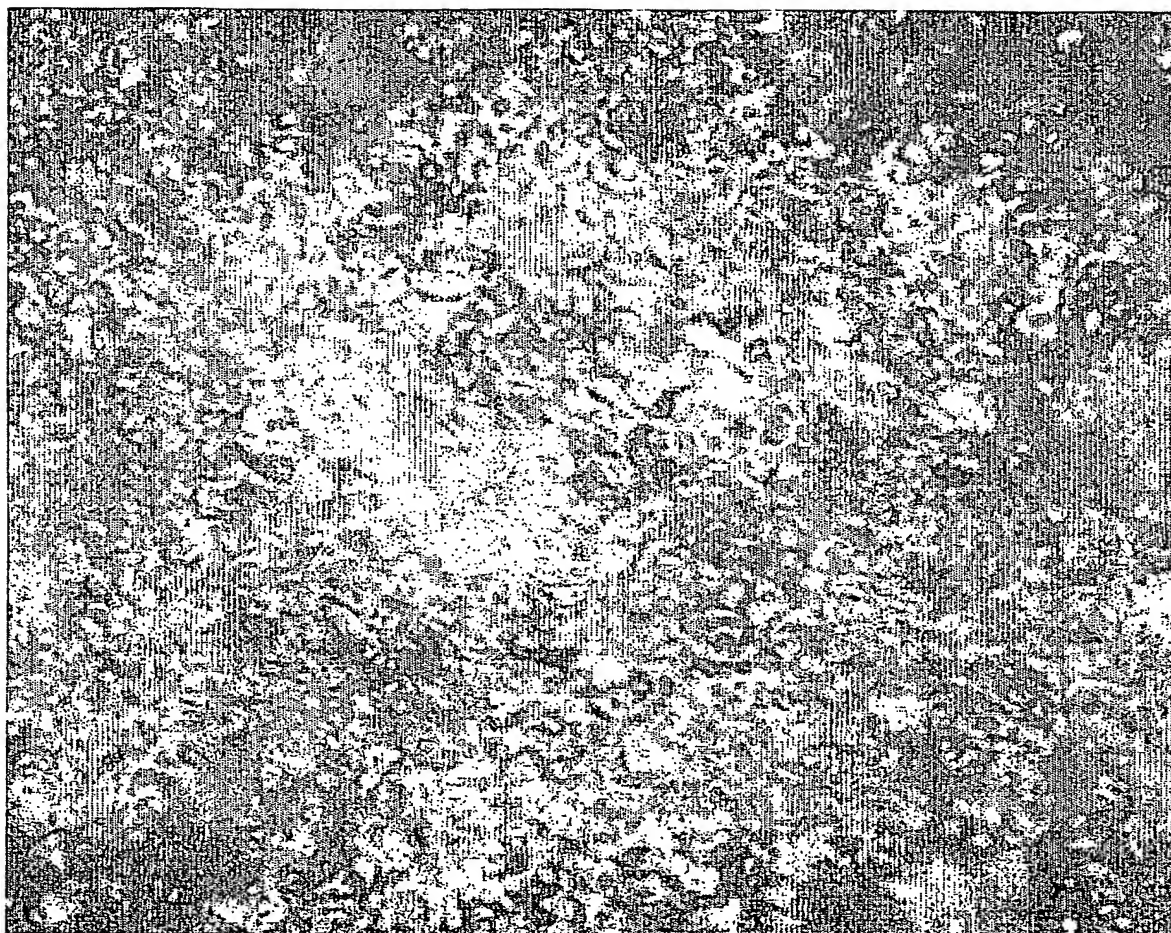
5/7

Fig. 5.



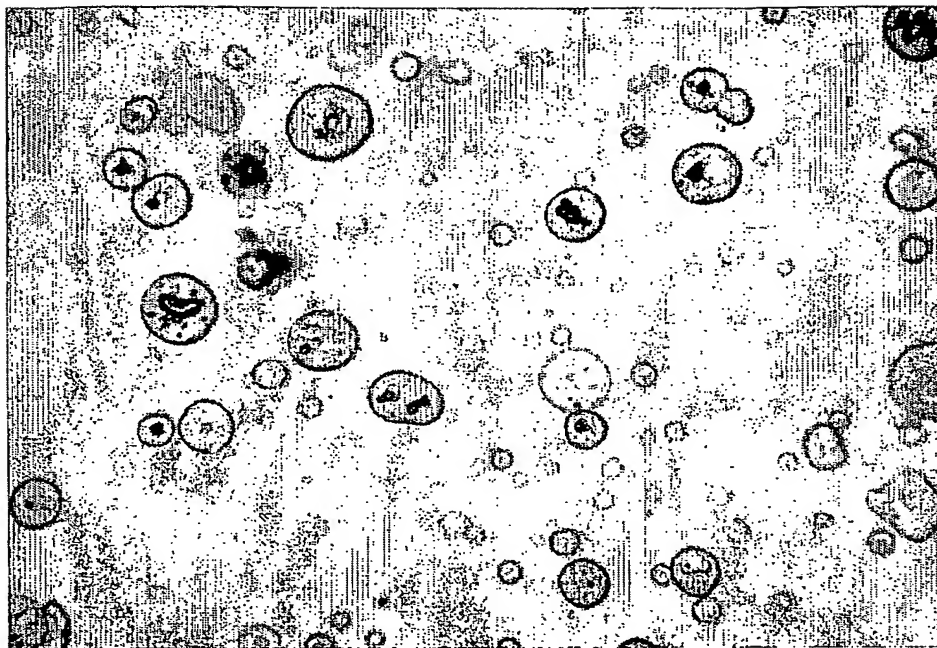
6/7

Fig. 6.



7/7

Fig. 7.



5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 2004/000561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC ⁷ A61K9/20, A61M5/155, A01N25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC ⁷ A61K, A61M, A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ES 2134450 T (MAXXIM MEDICAL, Inc.) 01.10.1999; page 2, line 45-page 3, line 39; page 4, line 12-page 8, line 36.	1-23
A	WO 0023045 A (SANOFI-SYNTHELABO) 27.04.2000; page 2, line 20-page 3, line 18; page 5, line 5-page 13, line 8.	1-23
A	CN 1283388 A (RES & SERVICE CENT NON ENVIRONMENTAL POL) 14.02.2001 (abstract) [in line] [recovered on 09.03.2005] Recovered from: EPO WPI Database, DW 200131, n° access 2001-291714[31]	1-23
A	EP 976395 A (LIPHA) 02.02.2000; página 3, línea 10- página 4, línea 13.	1-23
A	JP 2000051340 A (DAIICHI SHOJI Co. Ltd.) 22.02.2000 (abstract) [in line] [recovered on 09.03.2005] Recovered from: HCAPLUS en STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU) n° access 2000:121679	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March 2005 (14/03/05)

Date of mailing of the international search report

19 Abril 2005 (19/04/05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

N. Vera Gutiérrez

Facsimile No.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
Nº de fax 34 91 3495304

Telephone No.

+ 34 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES 2004/000561

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 08048622 A (KAO CORP.) 20.02.1996 (abstract) [in line] [recovered on 09.03.2005] Recovered from: HCAPLUS en STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU) n° access 1996:26	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 2004/000561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 2134450 T	01.10.1999	US 5398850 A CA 2184168 A1 WO 9523641 A1 AU 1926795 A EP 0748252 A1 US 5588556 A JP 10503161 T AU 689865 B2 AT 178810 T DE 69509080 D DK 748252 T GR 3032115 T	21.03.1995 08.09.1995 08.09.1995 18.09.1995 18.12.1996 31.12.1996 24.03.1998 09.04.1998 15.04.1999 20.05.1999 01.11.1999 27.04.2000
WO 0023045 A1	27.04.2000	FR 2784583 A1 CA 2347105 A1 EP 1121099 A1 JP 2002527464 T AT 264666 T DE 69916640 D AU 774723 B2 DK 1121099 T PT 1121099 T SI 1121099 T ES 2219062 T US 6861072 B1	21.04.2000 27.04.2000 08.08.2001 27.08.2002 15.05.2004 27.05.2004 08.07.2004 09.08.2004 31.08.2004 31.10.2004 16.11.2004 01.03.2005
CN1283388 A	14.02.2001	NONE	
EP 0976395 A1	02.02.2000	WO 0006129 A1 AU 5731899 A	10.02.2000 21.02.2000
JP2000051340 A	22.02.2000	NONE	
JP 8048622 A	20.02.1996	JP 3522380 B US 5665742 A	26.04.2004 09.09.1997

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 2004/000561

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K9/20, A61M5/155, A01N25/18

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ A61K, A61M, A01N

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	ES 2134450 T (MAXXIM MEDICAL, Inc.) 01.10.1999; página 2, línea 45-página 3, línea 39; página 4, línea 12-página 8, línea 36.	1-23
A	WO 0023045 A (SANOFI-SYNTHELABO) 27.04.2000; página 2, línea 20-página 3, línea 18; página 5, línea 5-página 13, línea 8.	1-23
A	CN 1283388 A (RES & SERVICE CENT NON ENVIRONMENTAL POL) 14.02.2001 (resumen) [en línea][recuperado el 09.03.2005] Recuperado de: EPO WPI Database, DW 200131, n° acceso 2001-291714[31]	1-23
A	EP 976395 A (LIPHA) 02.02.2000; página 3, línea 10- página 4, línea 13.	1-23
A	JP 2000051340 A (DAIICHI SHOJI Co. Ltd.) 22.02.2000 (resumen) [en línea][recuperado el 09.03.2005] Recuperado de: HCAPLUS en STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU) n° acceso 2000:121679	1-23

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

14 Marzo 2005 (14.03.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

19 ABR 2005 19.04.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

Nº de teléfono + 34 91 3495544

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2004/000561

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	JP 08048622 A (KAO CORP.) 20.02.1996 (resumen)[en línea][recuperado el 09.03.2005] Recuperado de HCAPLUS en STN, Chemical Abstracts Service (Columbus, Ohio, EEUU) nº acceso 1996:26	1-23

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Sol: nternacional nº
PCT/ ES 2004/000561

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES-2134450 T	01.10.1999	US 5398850 A CA 2184168 A1 WO 9523641 A1 AU 1926795 A EP 0748252 A1 US 5588556 A JP 10503161 T AU 689865 B2 AT 178810 T DE 69509080 D DK 748252 T GR 3032115 T	21.03.1995 08.09.1995 08.09.1995 18.09.1995 18.12.1996 31.12.1996 24.03.1998 09.04.1998 15.04.1999 20.05.1999 01.11.1999 27.04.2000
WO 0023045 A1	27.04.2000	FR 2784583 A1 CA 2347105 A1 EP 1121099 A1 JP 2002527464 T AT 264666 T DE 69916640 D AU 774723 B2 DK 1121099 T PT 1121099 T SI 1121099 T ES 2219062 T US 6861072 B1	21.04.2000 27.04.2000 08.08.2001 27.08.2002 15.05.2004 27.05.2004 08.07.2004 09.08.2004 31.08.2004 31.10.2004 16.11.2004 01.03.2005
CN1283388 A	14.02.2001	NINGUNO	-----
EP 0976395 A1	02.02.2000	WO 0006129 A1 AU 5731899 A	10.02.2000 21.02.2000
JP2000051340 A	22.02.2000	NINGUNO	-----
JP 8048622 A	20.02.1996	JP 3522380 B US 5665742 A	26.04.2004 09.09.1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.